

Pécs, 2016. szeptember 21.

Opponensi vélemény

Dr Tajti János „A migrén kórfolyamatának vizsgálata” című MTA doktori pályázatáról

A szerző 159 oldalas doktori pályázatot nyújtott be, mely 18 közleményen alapul, a közlemények az elméleti és klinikai idegtudományok vezető szakfolyóirataiban kerültek közlésre, a szűkebben vett témában jártas szakemberek jóváhagyásával.

A magyar nyelvű dolgozat érthető, szabatos megfogalmazással íródott. Bevezetője informatív és a migrén medicina történetét nagyon szellemesen mutatja be (például az agyagkrokodil használatát a migrén kezelésében a Kr.e. 2. évezred Egyiptomában). A célkitűzések igen logikusan felépített rendszerben kerülnek bemutatásra, azonban még áttekinthetőbb lett volna, ha a szerző egyértelműen megjelöli, hogy melyik célkitűzés és annak megoldására irányuló vizsgálat mely eredeti közleményen alapul. A munka gondosan szerkesztett, formai pontatlanságok csak elvétve fordulnak elő. Ilyen pld. néhány rövidítés kiírásának hiánya, vagy 1-1 szövegközi citáció pontatlansága (pld. Aurora et al. 1988 megjelölés egy 1998-as közleményre). Formai pontatlanság, hogy az ábrák jó része angolul van.

Kissé nehezítette a dolgozat olvasását, hogy a részletes módszertan a fejezet végén szerepelt, és nem volt közvetlenül összekapcsolva 1-1 adott célkitűzéssel. Ez a szerkezet azonban következett a munka metodikai – vegyesen humán kísérletes és állatkísérleti - jellegéből.

A szerző 107 tudományos folyóiratcikket közölt, melyek közel felében első vagy utolsó szerzős. Független idézeteinek száma közel 1250. Szcientometriai szempontból külön kiemelendő a 26-os H-index. Mindezen adatok és az értekezés tartalmi része messze megfelel az MTA doktori követelményeinek. Az alkalmazott módszerek és eredmények nemzetközi szinten is fontos előrelépés lehet a migrén patomechanizmusának megértéséhez és esetleg új kezelési eljárások kidolgozásához.

Dr. Tajti János eredményei közül kiemelendő:

Kimutatta a humán ganglion trigeminale (TRIG)-ban a calcitonin génnel rokon peptid receptorának (CGRP-R) jelenlétét.

Kidolgozta a TRIG-ban zajló intraganglionáris szignalizációs rendszer elemzésével a krónikus migrén egyik lehetséges modelljét.

A humán cranio-cervicalis ganglionok analízisével új adatokat szolgáltatott a migrénes alatti craniális vénás kifolyásban megjelenő neuropeptidek és receptoraik megoszlásáról és az autonóm egységek egymásra hatásáról.

Lehetséges magyarázatát adta a migrénes roham során tapasztalt fejfájást kísérő parasympathicus tünetek hátterének.

A trigemino-vascularis rendszer központi elemeinek (trigemino-cervikális complex, "migrén generátor-modulátor") vizsgálatai nyomán kimutatta, hogy a humán trigemino-cervikális complexben igen jelentős a SP, a CGRP és a PACAP-pal immunreaktív idegrostok arborizációja.

A humán "migrén generátor-modulátorok" elemzésével magyarázatot szolgáltatott a migrén - depresszió komorbiditására.

A migrénes betegek nyálmintáiban az excitátoros aminosavak fokozott jelenlétét mutatta ki, mely magyarázatul szolgálhatnak migrénes betegekben elektrofiziológiai módszerekkel már felmerült hiperexcitabilitásnak.

A migrénes páciensek vérlemezke eikozanoid rendszerének elemzésével felvetette, hogy a megnövekedett trombocita aggregációs készség lényeges eleme a migrén - ischaemiás stroke közötti kapcsolatnak.

A térbeli kontrasztérzékenységi vizsgálatai alapján valószínűsítette a magnocelluláris pályarendszer zavarát az aura nélküli migrénes betegekben.

Elsőként mutatott ki összefüggést a migrénes betegek vérplazmájában kialakult PACAP-38 koncentráció változás és a migrén iktális és interiktális fázisai között.

KÉRDÉSEK:

1. A Szerző a bevezetésben leírja a migrénes prodroma jelenségét. Hasonló – órákig/napokig tartó nem specifikus tünetek – megelőzik néha az epilepsziás rohamokat is. Lát-e szerző a kettő között kapcsolatot, illetve mi lehet a migrénes prodroma patomechanizmusa?
2. Ugyancsak leírja az epilepsziás rohamokra jellemző déjà vu és jamais vu jelenségeket – migrén kapcsán. Migrénben ezen jelenségeknek mi lehet a mechanizmusa?
3. A Szerző egyik fontos célkitűzése a migrén kronicitásának vizsgálata. A migrén azonban jellemzően paroxysmalis jelenség, igen variabilis időtartammal (mind általánosságban, mind az adott betegre nézve). Mi az oka ennek a variabilitásnak, és milyen tényezők játszhatnak szerepet a fejfájás elmúlásában (azaz miért van vége a migrénes fejfájásnak, vannak-e anti-migrén mechanizmusok?)

4. A nyálminták vizsgálata során a (i) kontrollcsoport, (ii) aurával járó migrén csoport, (iii) aura nélküli migrén csoport között jelentősnek tűnik az életkorbeli különbség. Mi az oka ennek, és befolyásolhatta-e az eredményeket: lehetséges-e, hogy az excitátoros aminosavak jelenléte függ az életkortól?
5. A Szerző elegáns magyarázatot szolgáltat a migrént kísérő egyes autonóm tünetek patomechanizmusára, azt a perifériás idegrendszerben keresve. Lehet-e szerepük a kortikális autonóm centrumoknak? Hiszen a migrénes roham alatt számos kortikális tünet is jelen van.
6. A Szerző által kimutatott fokozott trombocita aggregációs készségből nem következik-e, hogy migrénes betegeknél általánosságban is trombocita-aggregáció gátlókat kéne használni?
7. A Szerző miben látja az eddigi neurotranszmitter-target (úm. CGRP, VIP, SP, NOS, stb.) terápiás próbálkozások klinikai buktatóit?
8. A Szerző mennyiben tartja ígéretesnek a humanizált monoklonális antitest terápiák alkalmazását migrénben, illetve más primér fejfájásbetegségekben (pro és kontra)?
9. Mennyiben támasztják alá a Szerző tudományos eredményei a migrén trigemino-vascularis elméletét?

Összegezve, megjegyzéseim, kérdéseim nem érintik a dolgozat egészének kiemelkedő minőségét. A dolgozat témája nemzetközi szinten is igen kimagasló, a felhasznált módszerek, a kutatás tervezése, kivitelezése és interpretálása eredeti új gondolatokat tartalmaz és a dolgozatból is kiderül, hogy jelölt igen gondos munkával alkalmazta az új módszereket az eredményeinek alátámasztására. A mű hiteles adatokat tartalmaz. A jelölt jelentős

eredményekkel, gyarapította az klinikai és elméleti idegtudományokat. Mindezek alapján javaslom az értekezés a nyilvános vitára való kitűzését és a jelölt számára az MTA doktori cím odaítélését.

Dr. Janszky József
egyetemi tanár
MTA doktora
Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika